



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

①2 **Offenlegungsschrift**
①0 **DE 101 50 172 A 1**

②1 Aktenzeichen: 101 50 172.2
②2 Anmeldetag: 11. 10. 2001
④3 Offenlegungstag: 30. 4. 2003

⑤1 Int. Cl. 7:
C 07 D 487/00
A 61 K 31/437
A 61 K 31/4168
C 07 D 235/04
C 07 D 233/54

DE 101 50 172 A 1

⑦1 Anmelder:
Morphochem AG, 81379 München, DE
⑦4 Vertreter:
Boeters & Bauer, 81541 München

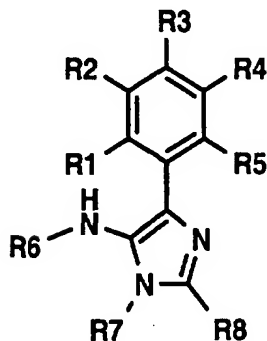
⑦2 Erfinder:
Behnke, Dirk, 82152 Planegg, DE; Taube, Roswita,
85375 Neufahrn, DE; Cappi, Michael William, 81369
München, DE

⑤6 Entgegenhaltungen:
DE 199 48 438 A1
DE 199 48 436 A1
DE 30 30 982 A1
DE 21 42 831 A1
EP 01 66 609 A2
WO 98 27 065 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- ⑤4 Neue Verbindungen, die Protein Tyrosin Phosphatase 1B (PTP-1B) inhibieren
⑤7 Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



(I)

sowie ihre Pro-Drugs, pharmakologisch akzeptable Salze und medikamentöse Zusammensetzungen, die dieselben als Wirkstoff enthalten. Diese neuen Verbindungen sind starke PTP-1B Inhibitoren, was sie in der Prävention und Behandlung von Erkrankungen, bei denen PTP-1B involviert ist, z. B. Diabetes oder Obesität (Fettsucht), verwendbar macht.

DE 101 50 172 A 1

Beschreibung

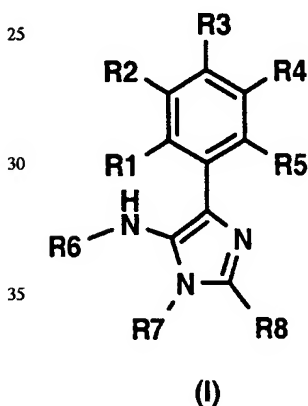
[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen, ihre Pro-Drugs, pharmakologisch akzeptable Salze und pharmazeutische Zusammensetzungen, die dieselben als Wirkstoff enthalten. Diese neuen Verbindungen sind starke PTP-1B Inhibitoren, was sie in der Prävention und Behandlung von Erkrankungen, bei denen PTP-1B involviert ist, z. B. Diabetes oder Obesität (Fettsucht) verwendbar macht.

[0002] Nach Angaben der WHO litten 1995 weltweit rund 35 Mio. Menschen an nicht-Insulin-abhängiger Diabetes. Sie tritt beim Menschen meistens ab dem 40. Lebensjahr auf, entwickelt sich graduell und kommt oft zusammen mit erhöhtem Körpergewicht vor. Im Unterschied zum schwerwiegenden Diabetes Typ I, bei dem die Betroffenen kein oder zu wenig Insulin produzieren, können die Erkrankten vom Typ II Insulin zwar produzieren, aber ihre Zellen erkennen den Botenstoff nicht oder nur unzureichend.

[0003] Protein Tyrosin Phosphatasen sind eine große Familie transmembraner oder intrazellulärer Enzyme, die Substrate dephosphorylieren, die an einer Reihe regulierender Prozesse beteiligt sind. Protein Tyrosin Phosphatase-1B (PTP-1B) ist ein intrazelluläres Protein von ca. 50 kd, welches im menschlichen Gewebe reichlich vorhanden ist. PTP-1B wird eine Rolle in der negativen Regulation der Insulinsignalkette zugeschrieben. Um die Rolle von PTP-1B auf die Insulin-Aktivität zu untersuchen, wurden Mauslinien generiert, bei denen das murine Homolog des PTP-1B-Gens unterbrochen war. Es zeigte sich, daß die Veränderung der Aktivität des PTP-1B-Gens eine Modifizierung der Insulin-Signalkette nach sich zieht. Unter einer fettreichen Ernährung waren PTP-1B-defiziente Mäuse resistent gegenüber einer Gewichtszunahme und weiterhin Insulin-sensitiv, während Wildtyp-Tiere schnell an Gewicht zunahmen und Insulin-resistent wurden (M. Elchebly et al. Science 1999, 283, 1544-1548). PTP-1B ist daher als therapeutisches Ziel in der Behandlung von Diabetes mellitus Typ II und Obesität von großem Interesse.

[0004] Ziel der vorliegenden Erfindung war es, neue Verbindungen bereitzustellen, die PTP-1B inhibieren.

[0005] Die vorliegende Erfindung umfasst Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



worin

R1, R2, R3, R4 und R5 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amin-, Nitro- oder Thiolgruppe, ein Alkyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest sind, wobei einer der Reste R1, R2 und R3 oder beide Reste R2 und R3 ein Phosphatmimetikum sind und R6, R7 und R8 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest sind oder R7 und R8 zusammen Teil eines Heteroaryl-, Heteroaralkyl- oder eines Heterocycloalkyl-Ringsystems sind; oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

[0006] Der Ausdruck Alkyl bezieht sich auf eine gesättigte oder zumindest teilweise ungesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die 1 bzw. 2 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bzw. 2 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 1 bzw. 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, z. B. die Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, tert-Butyl-, n-Hexyl-, 2, 2-Dimethylbutyl-, n-Octyl-, Allyl-, Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-Gruppe.

[0007] Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich auf eine Alkyl-Gruppe, in der ein oder mehrere, vorzugsweise ein, zwei oder drei Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt Sauerstoff oder Stickstoff), z. B. eine Alkyloxy-Gruppe wie z. B. Methoxy oder Ethoxy, oder eine Methoxymethyl-, Nitril-, Methylcarboxyalkylester-, Carboxyalkylester- oder 2,3-Dioxyethyl-Gruppe. Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich des weiteren auf eine Carbonsäure oder eine von einer Carbonsäure abgeleitete Gruppe wie z. B. Acyl, Acyloxy, Carboxyalkyl, Carboxyalkylester z. B. Methylcarboxyalkylester, Carboxyalkylamid, Alkoxy-carbonyl oder Alkoxy-carbonyloxy.

[0008] Der Ausdruck Cycloalkyl bzw. Cyclo- bezieht sich auf eine gesättigte oder teilweise ungesättigte cyclische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe aufweist, die ein Gerüst bilden, welches 3 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 5 oder 6 bis 10 Kohlenstoffatome enthält, z. B. die Cyclopropyl-, Cyclohexyl-, Tetralin- oder Cyclohex-2-enyl-Gruppe.

[0009] Der Ausdruck Heterocycloalkyl bzw. Heterocyclo- bezieht sich auf eine carbocyclische Gruppe, in der ein oder mehrere, vorzugsweise ein, zwei oder drei Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind und kann beispielsweise für die Piperidin-, Morpholin-, N-Methylpiperazin- oder N-Phenylpiperazin-Gruppe stehen.

[0010] Der Ausdruck Aryl bzw. Ar bezieht sich auf eine aromatische cyclische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe hat, und durch ein Gerüst gebildet wird, das 5 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 5 oder 6 bis 10 Kohlenstoffatome

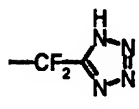
enthält z. B. eine Phenyl-, Naphthyl-, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl-, 2-, 3- oder 4-Ethoxyphenyl-, 4-Carboxyphenylal-
kyl- oder 4-Hydroxyphenyl-Gruppe.

[0011] Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich auf eine Aryl-Gruppe, in der ein oder mehrere, vorzugsweise ein, zwei
oder drei Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind, z. B. die 4-Py-
ridyl-, 2-Imidazolyl-, 3-Pyrazolyl- und Isochinolinyll-Gruppe.

[0012] Die Ausdrücke Aralkyl bzw. Heteroaralkyl beziehen sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitio-
nen sowohl Aryl- bzw. Heteroaryl- wie auch Alkyl- und/oder Heteroalkyl- und/oder Cycloalkyl- und/oder Heterocyclo-
alkyl-Ringsysteme umfassen, z. B. die Tetrahydroisochinolinyll-, Benzyl-, 2- oder 3-Ethyl-indolyl- oder 4-Methylpyri-
dino-Gruppe.

[0013] Die Ausdrücke Alkyl, Heteroalkyl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl und Heteroaralkyl
beziehen sich auch auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome solcher Gruppen durch Fluor-, Chlor-,
Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH₂ oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Diese Ausdrücke beziehen sich weiterhin auf
Gruppen, die mit unsubstituierten Alkyl-, Heteroalkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl-
oder Heteroaralkyl-Gruppen substituiert sind.

[0014] Der Ausdruck Phosphatmimetikum bezieht sich auf eine Gruppe, die einer Phosphatgruppe nachgebildet ist
und/oder eine vergleichbare Funktion wie diese ausüben kann, wie z. B. eine Gruppe der Formel CH(COOH)₂,
CH₂CH(COOH)₂, OCH(COOH)₂, CH₂PO(OH)₂, OCH₂PO(OH)₂, OCF₂PO(OH)₂, CF₂PO(OH)₂, OCF(COOH)₂,
CH₂CF(COOH)₂, OCH(CH₂Ph)COOH, OCH₂COOH, OCF₂COOH, CH=CHCOOH oder



wobei Gruppen der Formeln OCH(COOH)₂ und OCF(COOH)₂ bevorzugt sind.

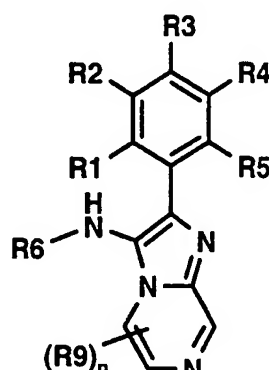
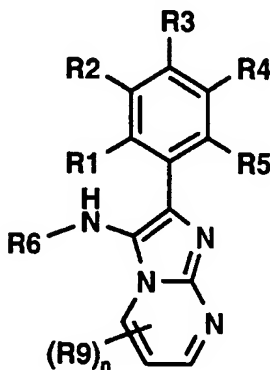
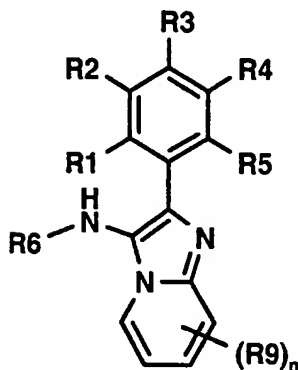
[0015] Verbindungen der Formel (I) können aufgrund ihrer Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren enthalten.
Die vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl alle reinen Enantiomere und alle reinen Diastereomere, als auch deren
Gemische in jedem Mischungsverhältnis.

[0016] Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen die Reste R₁, R₄ und R₅ Wasserstoffatome
sind.

[0017] Weiter bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R₂ und R₃ unabhängig voneinander ein
Wasserstoffatom, eine Aralkyloxygruppe oder ein Phosphatmimetikum sind.

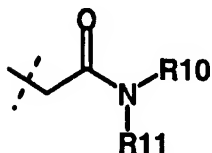
[0018] Des weiteren bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in denen R₇ und R₈ zusammen Teil
eines gegebenenfalls substituierten aromatischen Rings mit vorzugsweise 5 oder 6 Ringatomen sind.

[0019] Weiter bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die die folgenden Strukturen aufweisen:



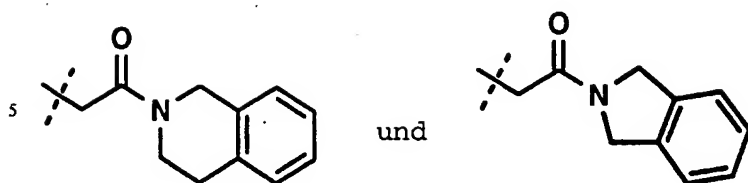
wobei die Reste R₉ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxygruppe, eine C₁-C₃-
Alkylgruppe, eine C₁-C₃-Alkoxygruppe oder eine Aralkyloxygruppe (bevorzugt OMe oder OBn) sind und n eine ganze
Zahl von 0 bis 4 ist. Vorzugsweise ist n 0 oder 1.

[0020] Weiter bevorzugt sind Verbindungen bei denen R₆ die folgende Struktur aufweist:



wobei R₁₀ und R₁₁ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein gegebenenfalls substituierter Alkyl-, Heteroalkyl-,
Aryl-, Aralkyl-, Cycloalkyl-, Cycloaralkyl-, Heterocycloalkyl-, Heteroaralkyl-, oder ein Heteroarylrest sind, oder zu-
sammen Teil eines gegebenenfalls substituierten Rings sind, an den ein oder zwei weitere gegebenenfalls substituierte
Ringe annelliert sein können.

[0021] Besonders bevorzugt weist R₆ eine der folgenden Strukturen auf:



[0022] Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Salze von physiologisch akzeptablen Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure oder Salze von organischen Säuren wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Salicylsäure. Verbindungen der Formel (I) können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann z. B. während des Herstellungsverfahrens oder als Folge der hygroskopischen Natur der anfänglich wasserfreien Verbindungen der Formel (I) auftreten.

[0023] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten mindestens eine Verbindung der Formel (I) als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvantien.

[0024] Die Pro-Drugs, die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, enthält eine Verbindung der Formel (I) und mindestens eine pharmakologisch akzeptable Schutzgruppe, die unter physiologischen Bedingungen abgespalten wird, z. B. eine Alkoxy-, Aralkyloxy-, Acyl- oder Acyloxy-Gruppe, wie z. B. eine Ethoxy-, Benzyloxy-, Acetyl- oder Acetyloxy-Gruppe. Erfindungsgemäß können z. B. Säure-, Amino- und/oder Hydroxyfunktionen mit einer entsprechenden Schutzgruppe geschützt sein.

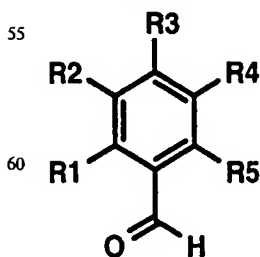
[0025] Die therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formel (I), ihrer Prodrugs, ihrer pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate sowie Formulierungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen liegt ebenfalls im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

[0026] Auch die Verwendung dieser Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Diabetes oder Obesität ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Im allgemeinen werden Verbindungen der Formel (I) unter Anwendung der bekannten und akzeptablen Modi, entweder einzeln oder in Kombination mit einem beliebigen anderen therapeutischen Mittel verabreicht. Solche therapeutisch nützlichen Mittel können auf einem der folgenden Wege verabreicht werden: oral, z. B. als Dragees, überzogene Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, weiche oder harte Kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen; parenteral, z. B. als injizierbare Lösung; rektal als Suppositorien; durch Inhalation, z. B. als Pulverformulierung oder Spray, transdermal oder intranasal. Zur Herstellung solcher Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, überzogenen Tabletten, Dragees und harten Gelatinekapseln kann das therapeutisch verwendbare Produkt mit pharmakologisch inerten, anorganischen oder organischen Arzneimittelträgersubstanzen vermischt werden, z. B. mit Lactose, Sucrose, Glucose, Gelatine, Malz, Silicagel, Stärke oder Derivaten derselben, Talkum, Stearinsäure oder ihren Salzen, Trockenmagermilch und dgl. Zur Herstellung von weichen Kapseln kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z. B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett, Polyole einsetzen. Zur Herstellung von flüssigen Lösungen und Sirups kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z. B. Wasser, Alkohole, wäßrige Salzlösung, wäßrige Dextrose, Polyole, Glycerin, pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle verwenden. Für Suppositorien kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z. B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett und Polyole verwenden. Für Aerosol-Formulierungen kann man komprimierte Gase, die für diesen Zweck geeignet sind, wie z. B. Sauerstoff, Stickstoff und Kohlendioxid einsetzen. Die pharmazeutisch verwendbaren Mittel können auch Zusatzstoffe zur Konservierung, Stabilisierung, Emulgatoren, Süßstoffe, Aromastoffe, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Puffer, Umhüllungszusatzstoffe und Antioxidantien enthalten.

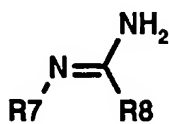
[0027] Kombinationen mit anderen therapeutischen Mitteln können andere Wirkstoffe beinhalten, die gewöhnlich zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Diabetes oder Obesität eingesetzt werden.

[0028] Zur Vorbeugung und/oder Behandlung der oben beschriebenen Erkrankungen kann die Dosis der erfindungsgemäßen biologisch aktiven Verbindung innerhalb breiter Grenzen variieren und kann auf den individuellen Bedarf eingestellt werden. Im allgemeinen ist eine Dosis von 0,1 µg bis 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag geeignet, wobei eine bevorzugte Dosis 0,5 bis 10 mg/kg pro Tag ist. In geeigneten Fällen kann die Dosis auch unter oder über den oben angegebenen Werten liegen.

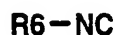
[0029] Die erfindungsgemäßen Verbindungen in denen R7 und R8 Teil eines aromatischen Rings sind können analog zu den in H. Bienayme et al. Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 2234–2237 und K. Groebke et al. Synlett 1998, 661–663 beschriebenen Verfahren durch Umsetzung von Verbindungen der Formeln (II), (III) und (IV) hergestellt werden.



(II)



(III)



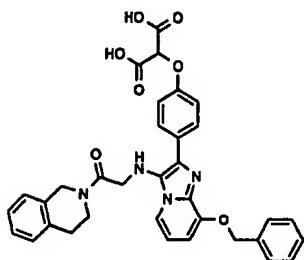
(IV)

Beispiele

Allgemeine Arbeitsvorschrift

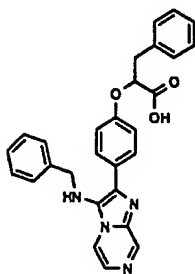
[0030] 1 mmol Aldehyd (II) und 1 mmol Amin (III) werden in 3 ml Ethanol 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 1 mmol Isonitril (IV) und 2 mmol Essigsäure (99%ig) zugegeben und weitere 24 h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand entweder mittels HPLC oder Kristallisation gereinigt. 5

Beispiel 1



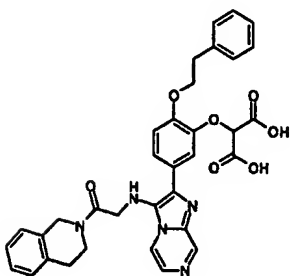
C₃₄H₃₀N₄O₇ (606.6408)
Gefunden: MS (ESI): 607 [M + H] 10 15 20

Beispiel 2



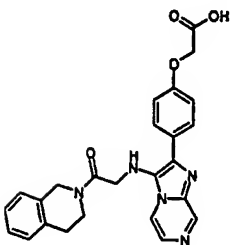
C₂₈H₂₄N₄O₃ (464.5285)
Gefunden: MS (ESI): 465 [M + H] 25 30 35

Beispiel 3



C₃₄H₃₁N₅O₇ (621.6555)
Gefunden: MS (ESI): 622 [M + H] 40 45 50

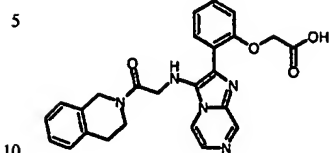
Beispiel 4



C₂₅H₂₃N₅O₄ (457.4932) 55 60 65

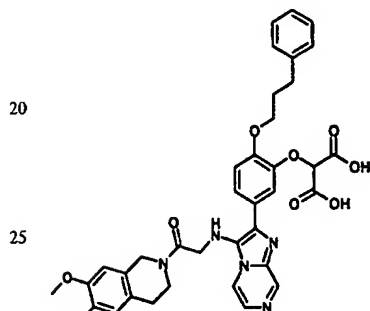
Gefunden: MS (ESI): 458 [M + H]

Beispiel 5



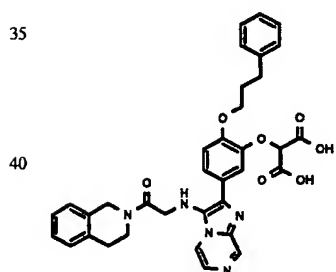
C₂₅H₂₃N₅O₄ (457.4932)
Gefunden: MS (ESI): 458 [M + H]

Beispiel 6



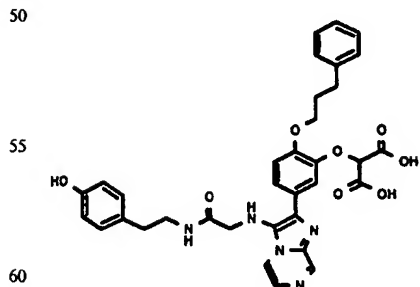
30 C₃₇H₃₇N₅O₉ (695.7355)
Gefunden: MS (ESI): 696 [M + H]

Beispiel 7



C₃₅H₃₃N₅O₇ (635.6826)
Gefunden: MS (ESI): 636 [M + H]

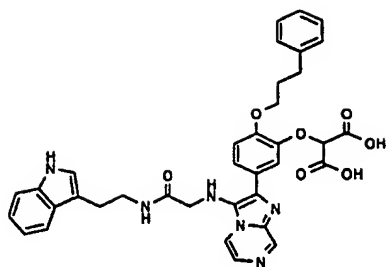
Beispiel 8



C₃₄H₃₃N₅O₈ (639.6708)
Gefunden: MS (ESI): 640 [M + H]

65

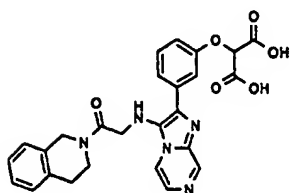
Beispiel 9



C₃₆H₃₄N₆O₇ (662.7084)

Gefunden: MS (ESI): 663 [M + H]

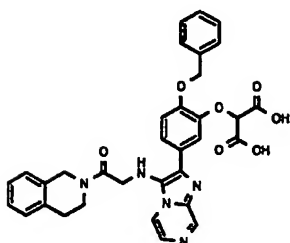
Beispiel 10



C₂₆H₂₃N₅O₆ (501.5031)

Gefunden: MS (ESI): 502 [M + H]

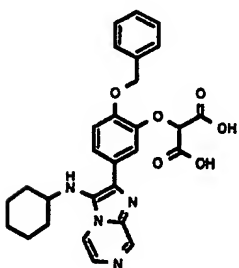
Beispiel 11



C₃₃H₂₉N₅O₇ (607.6284)

Gefunden: MS (ESI): 608 [M + H]

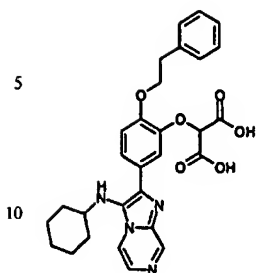
Beispiel 12



C₂₈H₂₈N₄O₆ (516.5586)

Gefunden: MS (ESI): 517 [M + H]

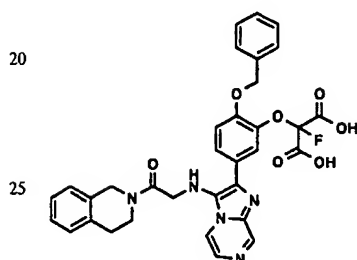
Beispiel 13



C₂₉H₃₀N₄O₆ (530.5856)

15 Gefunden: MS (ESI): 531 [M + H]

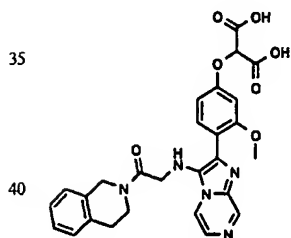
Beispiel 14



C₃₃H₂₈FN₅O₇ (625.6188)

30 Gefunden: MS (ESI): 626 [M + H]

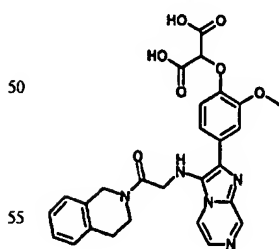
Beispiel 15



C₂₇H₂₅N₅O₇ (531.5296)

45 Gefunden: MS (ESI): 532 [M + H]

Beispiel 16

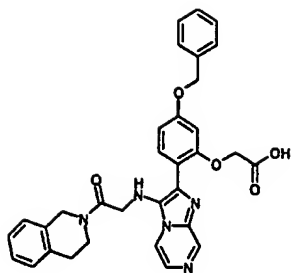


C₂₇H₂₅N₅O₇ (531.5296)

60 Gefunden: MS (ESI): 532 [M + H]

65

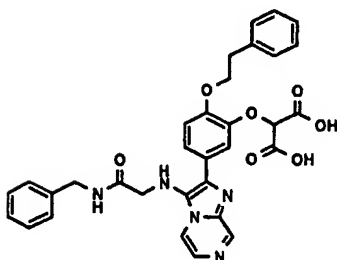
Beispiel 17



C₃₂H₂₉N₅O₅ (563.6184)

Gefunden: MS (ESI): 564 [M + H]

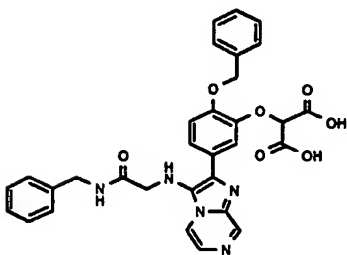
Beispiel 18



C₃₂H₂₉N₅O₇ (595.6172)

Gefunden: MS (ESI): 596 [M + H]

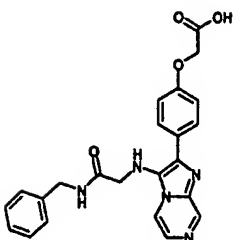
Beispiel 19



C₃₁H₂₇N₅O₇ (581.5901)

Gefunden: MS (ESI): 582 [M + H]

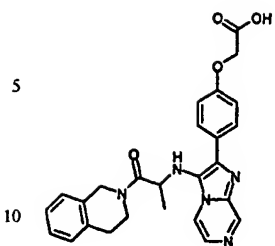
Beispiel 20



C₂₃H₂₁N₅O₄ (431.4549)

Gefunden: MS (ESI): 432 [M + H]

Beispiel 21

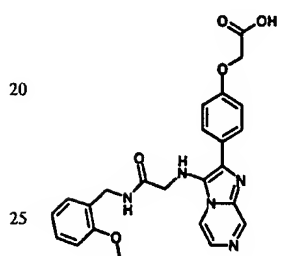


C₂₆H₂₅N₅O₄ (471.5202)

Gefunden: MS (ESI): 472 [M + H]

15

Beispiel 22

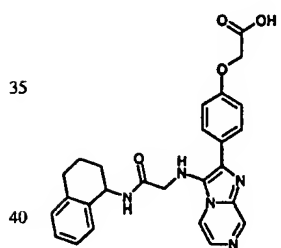


C₂₄H₂₃N₅O₅ (461.4814)

Gefunden: MS (ESI): 462 [M + H]

30

Beispiel 23

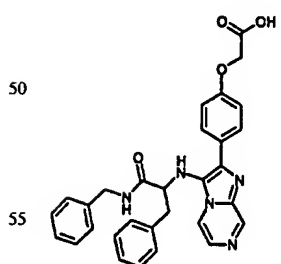


C₂₆H₂₅N₅O₄ (471.5202)

Gefunden: MS (ESI): 472 [M + H]

45

Beispiel 24



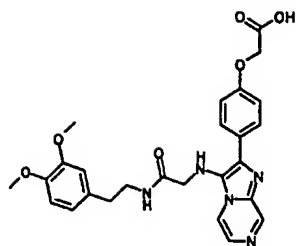
C₃₀H₂₇N₅O₄ (521.5808)

Gefunden: MS (ESI): 522 [M + H]

60

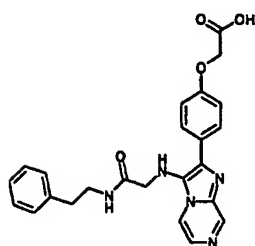
65

Beispiel 25

C₂₆H₂₇N₅O₆ (505.5350)

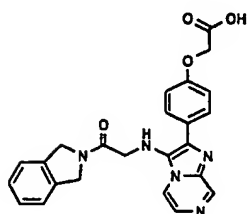
Gefunden: MS (ESI): 506 [M + H]

Beispiel 26

C₂₄H₂₃N₅O₄ (445.4820)

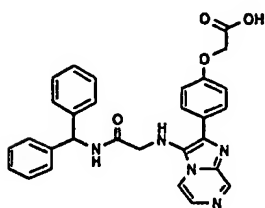
Gefunden: MS (ESI): 446 [M + H]

Beispiel 27

C₂₄H₂₁N₅O₄ (443.4661)

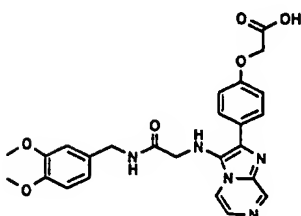
Gefunden: MS (ESI): 444 [M + H]

Beispiel 28

C₂₉H₂₅N₅O₄ (507.5537)

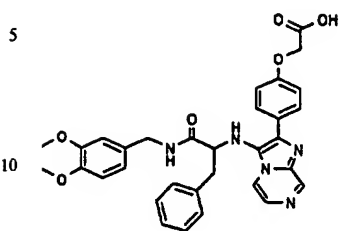
Gefunden: MS (ESI): 508 [M + H]

Beispiel 29

C₂₅H₂₅N₅O₆ (491.5079)

Gefunden: MS (ESI): 492 [M + H]

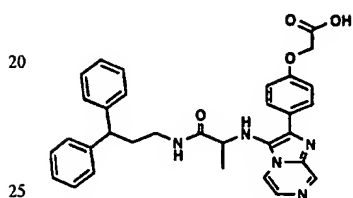
Beispiel 30



C₃₂H₃₁N₅O₆ (581.6338)

15 Gefunden: MS (ESI): 582 [M + H]

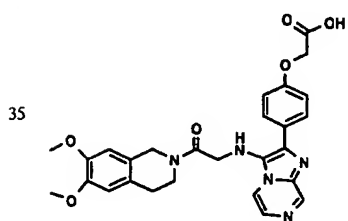
Beispiel 31



C₃₂H₃₁N₅O₄ (549.6350)

Gefunden: MS (ESI): 550 [M + H]

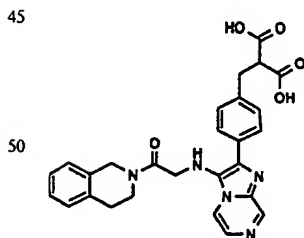
Beispiel 32



C₂₇H₂₇N₅O₆ (517.5461)

Gefunden: MS (ESI): 518 [M + H]

Beispiel 33



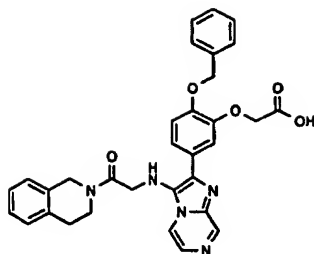
C₂₇H₂₅N₅O₅ (499.5308)

Gefunden: MS (ESI): 500 [M + H]

60

65

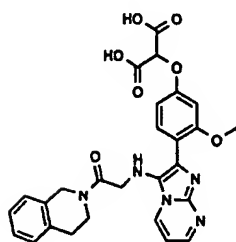
Beispiel 34



C₃₂H₂₉N₅O₅ (563.6184)

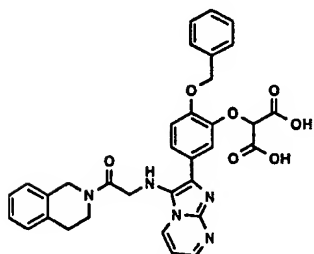
Gefunden: MS (ESI): 564 [M + H]

Beispiel 35



C₂₇H₂₅N₅O₇ (531.5296) Gefunden: MS (ESI): 532 [M + H]

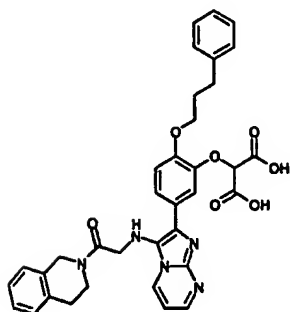
Beispiel 36



C₃₃H₂₉N₅O₇ (607.6284)

Gefunden: MS (ESI): 608 [M + H]

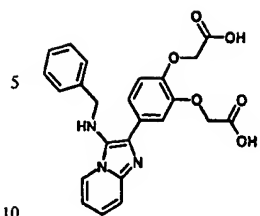
Beispiel 37



C₃₅H₃₃N₅O₇ (635.6826)

Gefunden: MS (ESI): 636 [M + H]

Beispiel 38

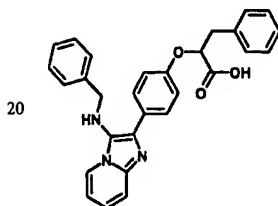


C₂₄H₂₁N₃O₆ (447.4515)

Gefunden: MS (ESI): 448 [M + H]

15

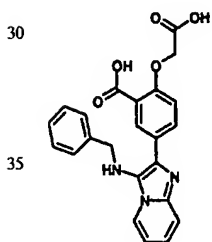
Beispiel 39



C₂₉H₂₅N₃O₃ (463.5409)

Gefunden: MS (ESI): 464 [M + H]

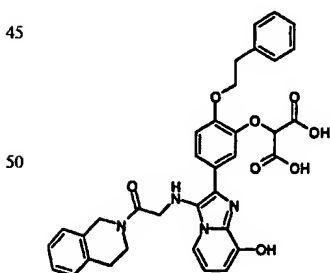
Beispiel 40



C₂₃H₁₉N₃O₅ (417.4250)

Gefunden: MS (ESI): 418 [M + H]

Beispiel 41



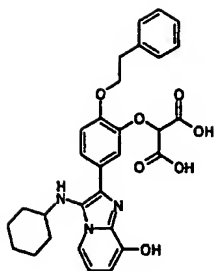
C₃₅H₃₂N₄O₈ (636.6673)

Gefunden: MS (ESI): 637 [M + H]

60

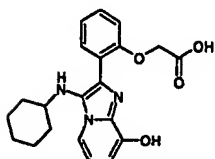
65

Beispiel 42



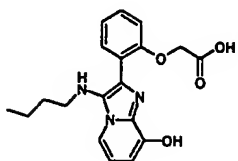
C₃₀H₃₁N₃O₇ (545.5975)
Gefunden: MS (ESI): 546 [M + H]

Beispiel 43



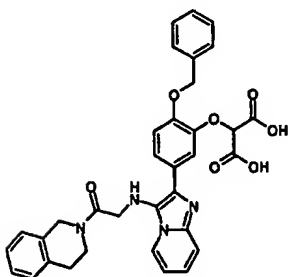
C₂₁H₂₃N₃O₄ (381.4352)
Gefunden: MS (ESI): 382 [M + H]

Beispiel 44



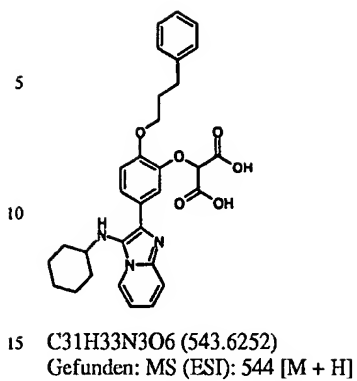
C₁₉H₂₁N₃O₄ (355.3969)
Gefunden: MS (ESI): 356 [M + H]

Beispiel 45

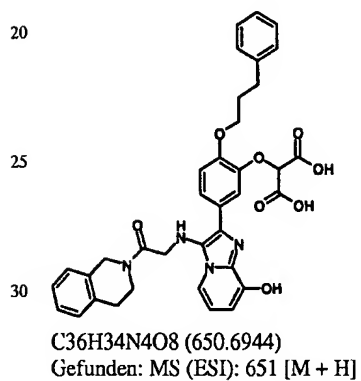


C₃₄H₃₀N₄O₇ (606.6408)
Gefunden: MS (ESI): 607 [M + H]

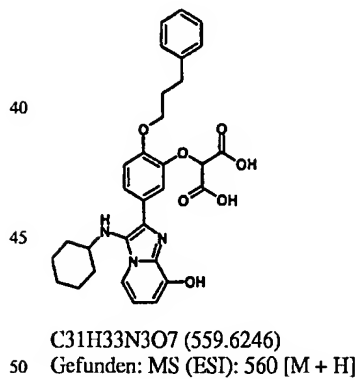
Beispiel 46



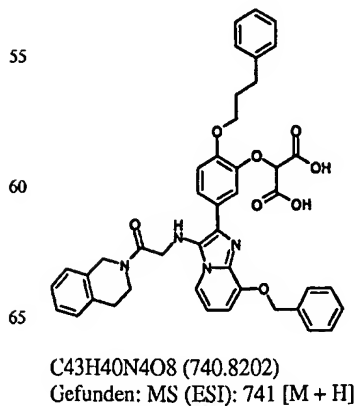
Beispiel 47



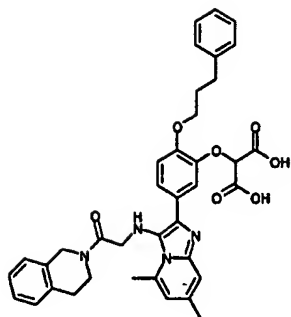
Beispiel 48



Beispiel 49

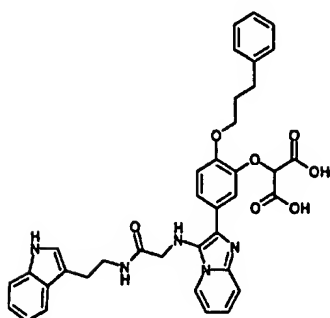


Beispiel 50



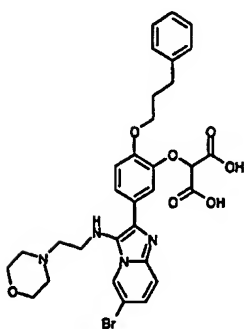
C₃₈H₃₈N₄O₇ (662.7492)
Gefunden: MS (ESI): 663 [M + H]

Beispiel 51



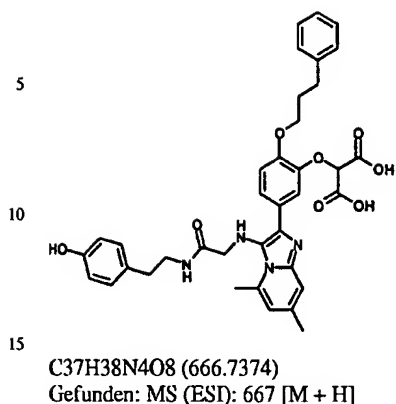
C₃₇H₃₅N₅O₇ (661.7208)
Gefunden: MS (ESI): 662 [M + H]

Beispiel 52

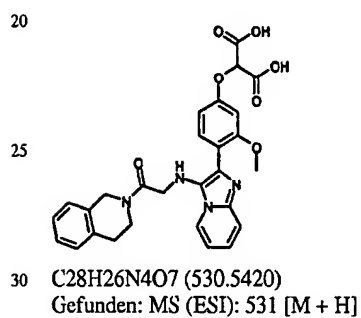


C₃₁H₃₃BrN₄O₇ (653.5353)
Gefunden: MS (ESI): 654 [M + H]

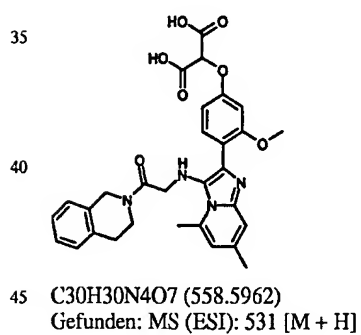
Beispiel 53



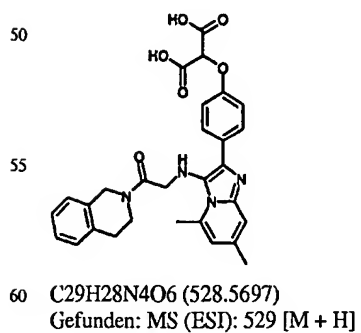
Beispiel 54



Beispiel 55

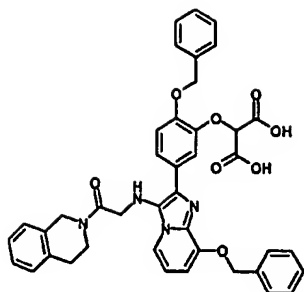


Beispiel 56



65

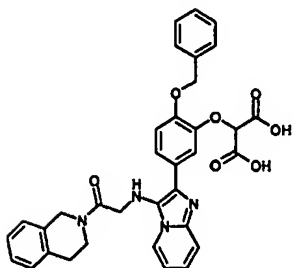
Beispiel 57



C₄₁H₃₆N₄O₈ (712.7661)

Gefunden: MS (ESI): 713 [M + H]

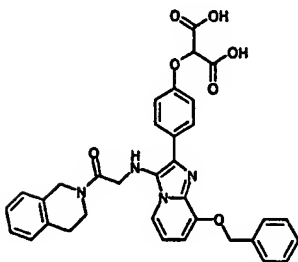
Beispiel 58



C₃₄H₃₀N₄O₇ (606.6408)

Gefunden: MS (ESI): 607 [M + H]

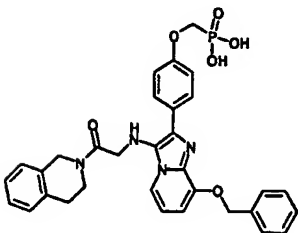
Beispiel 59



C₃₄H₃₀N₄O₇ (606.6408)

Gefunden: MS (ESI): 607 [M + H]

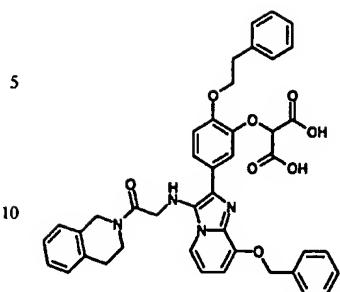
Beispiel 60



C₃₂H₃₁N₄O₆P (598.6009)

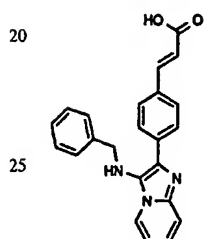
Gefunden: MS (ESI): 599 [M + H]

Beispiel 61



15 C₄₂H₃₈N₄O₈ (726.7932)
Gefunden: MS (ESI): 727 [M + H]

Beispiel 62



C₂₃H₁₉N₃O₂ (369.4268)
30 Gefunden: MS (ESI): 370 [M + H]

Assay

Puffer

35 Natriumacetat: 100 mM (pH: 5.5)
Natriumchlorid: 50 mM
DTT: 5 mM
EDTA: 1.0 mM
40 PEG: 0.1%
Tween 80: 0.05%

Substrat Stocklösung

45 Fluoresceindiphosphat (FDP): 10 mM

Enzym Stocklösung

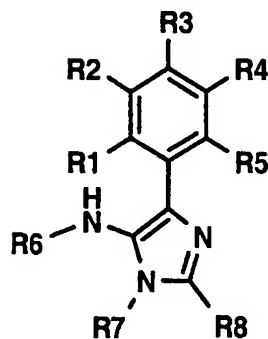
PTP-1B: AA 1-322 exprimiert in E. Coli 13.4 µM
50 [0031] Rekombinantes PTP-1B wurde von Upstate Biotechnology (Lake Placid, New York) und das Substrat FDP von Molecular Probes (Eugene, Oregon) bezogen.
[0032] Der Enzymassay wurde bei Raumtemperatur in dem oben beschriebenen Puffer in 384-Well Mikrotiterplatten in einem Gesamtvolumen von 50 µl mit einer Endkonzentration an Enzym von 2,5 nM durchgeführt. Verdünnte Lösungen der zu untersuchenden Substanzen (5 µl in je 100% DMSO) wurden in entsprechenden Konzentrationen in die Puffer und Enzym enthaltenden Wells gegeben und 10 min preinkubiert. Die enzymatische Reaktion wurde durch Zugabe von
55 Substrat initiiert (Endkonzentration: 2 µM). Die Phosphataseaktivität wurde durch Bestimmung der Fluoreszenz des Produkts Fluoresceinmonophosphat verfolgt (G. Huyer et al. J. Biol. Chem. 1997, 272, 843–851; G. Huyer et al. Analytical Biochemistry, 1998, 258, 19–30). Die Kinetik wurde über einen Zeitraum von 20 min mit Hilfe eines Tecan SPECTRA FLUOR PLUS Spektralphotometers (Tecan, Crailsheim) bei einer Anregung bei 485 nm und einer Emission bei 530 nm verfolgt. Die Zunahme des Produkts Fluoresceinmonophosphat war dabei linear mit der Zeit. Die Bestimmung der IC₅₀-
60 Werte erfolgte mit Hilfe des Programms Grafit 4 (Erythacus Software, Staines, UK)

65

Beispiel	PTP1B (FDP, pH 5.5) IC50 [μ M]
1	0.18
14	0.83
41	0.42
47	0.56
48	0.43
50	0.42
53	0.73
55	0.39
56	0.34
57	0.62

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



(I)

worin

R1, R2, R3, R4 und R5 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amin-, Nitro- oder Thiolgruppe, ein Alkyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest sind, wobei einer der Reste R1, R2 und R3 oder beide Reste R2 und R3 ein Phosphatmimetikum sind und

R6, R7 und R8 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest sind oder R7 und R8 zusammen Teil eines Heteroaryl-, Heteroarylalkyl- oder eines Heterocycloalkyl-Ringsystems sind oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei die Reste R1, R4 und R5 Wasserstoffatome sind.

3. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei R2 und R3 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder eine Phosphatmimetikum sind.

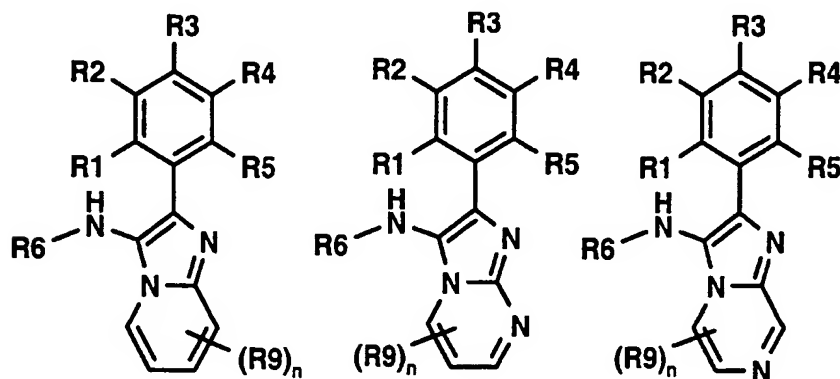
4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R7 und R8 zusammen Teil eines gegebenenfalls substituierten aromatischen Rings mit vorzugsweise 5 oder 6 Ringatomen sind.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, die die folgenden Strukturen aufweisen:

5

10

15

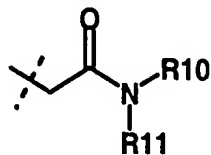


20

wobei die Reste R9 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxygruppe, eine C₁-C₃-Alkylgruppe, eine C₁-C₃-Alkoxygruppe oder eine Arylalkoxygruppe sind und n eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist.

6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R6 folgende Struktur aufweist:

25



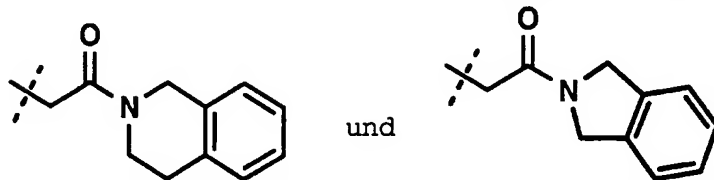
30

wobei R10 und R11 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein gegebenenfalls substituierter Alkyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Cycloalkyl-, Cycloaralkyl-, Heterocycloalkyl-, Heteroaralkyl-, oder ein Heteroarylrest sind, oder zusammen Teil eines gegebenenfalls substituierten Rings sind, an den ein oder zwei weitere gegebenenfalls substituierte Ringe annelliert sein können.

35

7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei R6 eine der folgenden Strukturen aufweist:

40



und

8. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 7 als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvanzen enthalten.

9. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Inhibierung von PTP-1B.

10. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung und/oder Vorbeugung von Typ II Diabetes oder Obesität oder sonstigen Erkrankungen, die durch PTP-1B vermittelt werden.

50

55

60

65